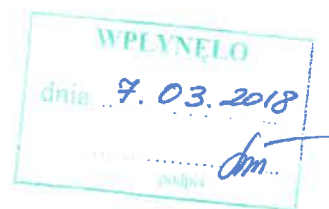


Prof. dr hab. inż. Jerzy Wtorek
Politechnika Gdańska
Katedra Inżynierii Biomedycznej
80-233 Gdańsk, ul. Narutowicza 11/12

Gdańsk, 15.02.2018



Recenzja

rozprawy doktorskiej zatytułowanej *Technical aspects od sacral neuromodulation in pelvic intraoperative neuromonitoring*

autorstwa mgr. inż. Tomasza Wojciecha Moszkowskiego

opracowana na zlecenie Dziekana Wydziału Elektrotechniki, Automatyki, Informatyki i Inżynierii Biomedycznej przekazane pismem z dnia 1.12.2017 r.

1. Tematyka rozprawy

Dopóki jednym z rozwiązań ratujących życie osobom chorym na nowotwór odbytnicy będzie zabieg chirurgiczny, dopóty będzie istniało ryzyko pooperacyjnych dysfunkcji odbytniczo-analnych i urogenitalnych. Teoretycznie istnieje możliwość minimalizacji ryzyka, ale wymaga to zarówno dodatkowych oraz pracochłonnych badań i związanych z nimi pomiarów. Nie bez znaczenia są też doświadczenie chirurga i sama procedura przeprowadzania pomiarów, np. jej jednoznaczność czy uciążliwość. Wskazane jest więc rozwijanie nowych metod pomiarowych, które powinny być przeprowadzane w sposób „niewidoczny” dla operującego chirurga. Niezwykle ważne jest także aby były one pełne, międzyosobniczo powtarzalne, a ich wynik jednoznaczny.

Doktorant, w przedstawionej do recenzji dysertacji, zajął się możliwością wykorzystania śródoperacyjnego neuromonitoringu autonomicznego układu nerwowego stymulowanego lokalnie, z wykorzystaniem techniki określanej jako przezskórna, elektryczna stymulacja nerwów, do wspomagania pracy chirurga w przypadku całkowitej resekcji mezorektum. Jednym z zasadniczych zadań było opracowanie metody stymulacji i oceny odpowiedzi stymulowanego nerwu w warunkach *in-vivo*. W rozważanym przez Doktoranta zagadnieniu pożądaną cechą proponowanego rozwiązania była odpowiednia, przestrzenna selektywność stymulacji, tzn. proponowana metoda powinna umożliwiać kreowanie pożądanego rozkładu potencjału w z góry założonym obszarze miednicy mniejszej. Skuteczność stymulacji nerwów zależy bowiem od rozkładu potencjału wzdłuż nerwu, który z kolei zależy od geometrii całego obiektu i przestrzennego rozkładu składających się na ten obiekt tkanek charakteryzujących się różną przewodnością, przestrzennego (anatomicznego) położenia nerwów, a także geometrii i położenia elektrod. Elektryczna stymulacja przezskórna realizowana była za pomocą matryc elektrodowych o różnej konfiguracji, w tym przykładanych do powierzchni ciała w odpowiednio dobranych lokalizacjach. Biorąc pod uwagę różnorodność i złożoność, zarówno geometrii jak i elektrycznych właściwości tkanek decydujących o rozkładzie potencjału, a także złożoność mechanizmu elektrycznej stymulacji nerwu, zagadnienie jest relatywnie złożone i wymaga odpowiednich kompetencji w zakresie modelowania numerycznego. Podobnie, prowadzenie badań *in vivo* i zapewnienie ich powtarzalności (także międzyosobniczej) i w końcu adekwatna analiza otrzymanych wyników wymaga odpowiedniego doświadczenia, wiedzy i kompetencji, ale już innych

niż w poprzednim przypadku. Podsumowując przeprowadzenie badań w zakresie przedstawionym w rozprawie związane było z dużymi kompetencjami i umiejętnościami zarówno w obszarach symulacji numerycznych i prowadzenia badań eksperymentach w warunkach *in vivo*.

2. Charakterystyka rozprawy

Rozprawa napisana jest w języku angielskim i składa się z siedmiu rozdziałów, spisu literatury oraz czterech dodatków. Zasadnicza część pracy liczy 127 stron, a wraz z dodatkami 213. Na początku pracy przedstawiono spisy treści, rysunków, tabel oraz użytych akronimów, które są oddzielnie numerowane i razem liczą 31 stron.

Rozdział pierwszy zawiera wprowadzenie do rozprawy i opis problemu, zarówno w ujęciu statystycznym jak i medycznym. Jeden z podrozdziałów poświęcony jest ryzyku towarzyszącemu zabiegom chirurgicznym. W rozdziale tym przedstawiono także założenia i procedurę chirurgiczną, której celem jest, oprócz usunięcia nowotworu odbytnicy, zachowanie funkcji, zarówno urogenitalnych jak i odbytniczo-analnych.

Rozdział drugi poświęcony jest śródoperacyjnemu monitorowaniu czynności układu nerwowego. W pierwszym podrozdziale Doktorant zebrał, w postaci tabeli, podstawowe zastosowania śródoperacyjnego monitoringu neurofizjologicznego. W następnych dwóch podrozdziałach skupia się na neuromonitoringu w obszarze miednicy jako istotnego elementu chirurgii odbytnicy.

Rozdział trzeci zawiera analizę problemu z punktu widzenia monitorowania układu nerwowego w warunkach jego stymulacji, ale za pomocą podejścia alternatywnego do stymulacji bezpośredniej, tzn. z wykorzystaniem techniki przezskórnej stymulacji (ang. TENS). W rozdziale tym przedstawiono także tezę rozprawy: *Badanie elektrycznych i przestrzennych parametrów elektrycznej stymulacji autonomicznego układu nerwowego w obszarze dna miednicy za pomocą modelowania łączącego technikę numeryczną i in-vivo pozwala określić przydatność przezskórnej stymulacji nerwów w śródoperacyjnym monitorowaniu neurofizjologicznym w obszarze miednicy.*

Doktorant założył, że przydatność wykorzystania metody TENS w zastosowaniu poza polem operacyjnym określi za pomocą modelowania numerycznego i analizy elektrofizjologii wewnętrznego zwieracza odbytu w warunkach przezskórnej stymulacji autonomicznego systemu nerwowego wychodzącego z nerwy krzyżowego.

W rozdziale czwartym przedstawiono model do symulacji aktywności nerwów wywołanej przez stymulacją bezpośrednią i przezskórną. Doktorant opisał zasadę konstruowania środowiska do takich badań symulacyjnych za pomocą takich narzędzi jak: BioMesh3D, SCIRun oraz NEURON. Istotną część rozdziału stanowi opis stanowiska do badań eksperymentalnych na zwierzętach, które zbudowano integrując profesjonalne urządzenia, tj. neuromonitor, neurostymulatora oraz komputer, w jeden system. Zostały one zintegrowane w jedno stanowisko badawcze za pomocą odpowiedniego oprogramowania, dzięki któremu możliwe było prowadzenie badań w zautomatyzowany, powtarzalny sposób. W tym celu Doktorant zaprojektował i zaimplementował odpowiednie oprogramowanie w środowisku LabView.

Rozdział piąty zawiera zasadnicze rezultaty rozprawy. W rozdziale tym przedstawiono wyniki symulacji stymulacji bezpośredniej, przezskórnej, a także czułości i selektywności dla obydwu tych metod. Symulacje przeprowadzono dla dwóch przypadków przed i po nacięciu nerwu, przy czym nacięcie nerwu było wykonane w dwóch różnych lokalizacjach. Doktorant w rozdziale tym wskazuje

także na różnice w selektywności i czułości na uszkodzenie nerwu obu wymienionych technik. Rozdział ten zawiera także wyniki eksperymentów polegających na dla różnych konfiguracji elektrod.

Dyskusja otrzymanych wyników została przeprowadzona w rozdziale szóstym. Rozważania sprowadzono do trzech zasadniczych zagadnień: śródoperacyjnego odwzorowania (geometrycznego) nerwów, śródoperacyjnego monitorowania funkcji związanych z układem nerwowym oraz ograniczeń, zarówno metod symulacyjnych jak i przeprowadzonych eksperymentów.

Wnioski i możliwość dalszych prac przedstawiono w rozdziale siódmym. W rozdziale tym zawarto także zalecenia dla przyszłych badań.

Rozprawa oprócz wcześniej przedstawionych elementów zawiera spis literatury oraz dodatki. Spis literatury składa się z dziewięćdziesięciu pozycji. Do rozprawy załączono cztery dodatki przedstawiające: opis oprogramowania umożliwiającego przeprowadzanie automatycznych stymulacji, rozkłady potencjału w przestrzeni pozakomórkowej w obszarze nerwów podczas stymulacji DNS i TENS, modelowaną odpowiedź nerwów dla obydwu technik stymulacji oraz uśrednione sygnały rejestrowane podczas stymulacji przezskórnej.

3. Osiągnięcia Doktoranta

Rozprawa przedstawia opis i wyniki eksperymentów, zarówno numerycznych jak i przeprowadzonych na zwierzętach. Przeprowadzenie eksperymentów numerycznych wymagało od Doktoranta przygotowania modelu umożliwiającego obliczanie, z dużą precyzją, rozkładu potencjału dla zadanej konfiguracji elektrod, a następnie wybrania konkretnych jego wartości jako danych (wejściowych) do modelu NEURON w celu wywołania procesu pobudzenia i propagacji potencjału czynnościowego wybranych nerwów. Do osiągnięć Doktoranta w tym zakresie zaliczam:

1. Przeprowadzenia badań szerokich i pełnych symulacyjnych stymulacji bezpośredniej i przezskórnej;
2. Określenie wartości progowych prądów stymulacji w zależności od konfiguracji elektrody – miejsce stymulacji;
3. Porównanie pobudliwości i przewodnictwa nerwów nieuszkodzonych i uszkodzonych poprzez ich przecięcie;

Istotną składową rozprawy są wyniki przeprowadzone na zwierzętach w warunkach *in vivo*. W tym zakresie za istotne osiągnięcia uznaję:

1. Zaprojektowanie i zbudowanie stanowiska pomiarowego, przy wykorzystaniu istniejących na rynku rozwiązań, umożliwiającego zautomatyzowanie pomiarów podczas eksperymentów chirurgicznych;
2. Przeprowadzenia badań eksperymentalnych na zwierzętach za pomocą zbudowanego stanowiska;
3. Przeprowadzenie analizy statystycznej wyników otrzymanych podczas eksperymentów.

4. Uwagi ogólne i szczegółowe

Uwagi ogólne

- Jeżeli poprawnie rozumiem problem to postępowanie związane z techniką DNS jest o tyle zrozumiałe, że analizując wartość sygnału stymulacyjnego jesteśmy w stanie określić występowanie i (ewentualnie) odległość od wybranego nerwu. Poznanie, choćby

przybliżonego położenia nerwu ma istotne znaczenia dla operującego chirurga. Natomiast w przypadku techniki TENS takiej możliwości nie mamy, możemy jedynie próbować określić (z różnym skutkiem) czy wybrany nerw został uszkodzony lub nie. Zatem pojawia się pytanie jaką wartość ma samo stwierdzenie faktu uszkodzenia nerwu?

- Rozprawa, w wielu przypadkach, napisana jest bez przedstawienia istotnych szczegółów i zmusza czytelnika do domyslenia się, np. Doktorant wprowadza pojęcia opisowo, np. „Line of force were calculated for each solution by integrating...”, a wystarczyłoby podać zależność, lub lepiej po prostu dodać ją. W obecnej postaci opis jest nieprecyzyjny i co gorsza budzi wątpliwości.
- Jaki wpływ na poprawność modelu ma fakt usunięcia tkanki nowotworowej, czy powinno się to uwzględnić w pooperacyjnej symulacji pobudzenia nerwu?
- Brakło mi w rozprawie dyskusji na temat adekwatności wniosków z badań na zwierzętach (świnia) do przypadków badań na ludziach.
- Rozprawa w istotnym stopniu dotyczy zagadnienia czynności elektromiograficznej, ale w rozprawie brak jest odniesienia do odpowiedniej literatury.
- Brakło mi w spisie literatury klasycznej monografii dotyczącej bioelektryczności, mianowicie książki *Bioelectricity – a quantitative approach* autorstwa R. Plonsey i Rogera C. Barra.

Uwagi szczegółowe

- Niepełny wykaz akronimów, brak wielu używanych w rozprawie, np. ANS, DNS, OR, itd.
- W rozprawie występują błędne odwołania do stron, np. na stronie 56 odwołanie do strony 33 podczas gdy powinno być do 35, na stronie 109 odwołanie do 160 a powinno być do 165, w dodatku C na stronie 157 występuje nieokreślone odwołanie, itp.
- Niektóre ilustracje mogą wprowadzać w błąd, np. na rysunku 4.15 przedstawiono bipolarną elektrodę stymulującą co może sugerować, że taka konfiguracja jest modelowana w następnych podrozdziałach. Podczas gdy modelowana jest także elektroda bipolarna, ale o innej konstrukcji.
- Elektryczne właściwości tkanek (włączając płynne) biologicznych są relatywnie złożone. Po pierwsze, w ogólności zależą od sposobu przeprowadzania badań, np. krew stojąca, płynąca (rodzaj przepływu). Po drugie, jeżeli ograniczymy się do mięśni, to należy zauważyć, że ich elektryczne właściwości są anizotropowe, przy czym kierunki anizotropii wyznacza kierunek włókien. Po trzecie, zależą od częstotliwości pola elektrycznego. Podając jedynie wartość wybranego parametru (np. przenikalność) bez wskazania dla jakiej częstotliwości jest ona podana nie jest uzasadnione. Wymienione czynniki decydują o wynikowym rozkładzie potencjału wielkości pochodnych. Stąd w rozprawie brakło mi dyskusji poprawności przyjętych założeń.
- Zgodnie z informacją podaną w podrozdziale 4.1.2 nerwy były modelowane jako obiekty trójwymiarowe o przekroju kołowym i średnicy 3 mm. Natomiast w podrozdziale 4.1.5 w tabeli 4.8 średnica włókna nerwowego wynosi 10 μm . Jak należy wyjaśnić tę rozbieżność.
- Rysunki 4.7 i 4.8 będące modelami zastępczymi przedstawiające odcinek komórki nerwowej bez i mieliną. W takim przypadku użycie tego samego symbolu do oznaczenia pojemności jest mylące. Z kolei wartości parametrów modelu zebrane w Tabeli 4.9. są już poprawne. Niestety to nie jest jedyna niezgodność występująca w opisie modelu. W paragrafie 4.1.5 podano opis

procedury modelowania włókna nerwowego i zawarta jest tam informacja, że mielina modelowana jest tylko za pomocą przewodności.

- W opisie warunków stymulacji bezpośredniej, w podrozdziale 4.2., zabrakło pełnej specyfikacji parametrów prądu, tj. czasu trwania impulsu.
- Pojęcie *electric field* raczej należy rozumieć jako pole elektryczne, ale w domyśle jako jego natężenie. Jeżeli przyjąć domyślnie takie tłumaczenie to Doktorant w kilku przypadkach (rys. 5.5, rys. 5.21) mylnie wyraża pole elektryczne w miliwoltach. Jednostką pola elektrycznego jest V/m a nie V. Sposób przedstawienia wyników na powyższych rysunkach jest też mało informacyjny. Można się jedynie domyślać jak wygląda rozkład potencjału? Wzdłuż nerwu, gdyż pokazany jest w takiej perspektywie, że można się jedynie domyślać jego rzeczywistego przebiegu.
- W opisie rysunków 5.41-5.47 oś rzędnych opisana jest jako *number of deflections* podczas gdy podpis mówi o ekstremach, a z kolei w przypadku rysunku 5.48 o *peak* i *valleys*.

5. Wnioski końcowe

Celem prowadzonych badań było zbudowanie stanowiska, zarówno sprzętowego jak i programowego, przydatnego podczas operacji usunięcia nowotworu odbytnicy. Stąd zrozumiałe jest (domyślnie) przyjęcie założenia o maksymalnym wykorzystaniu istniejących na rynku rozwiązań. Rozprawę uznaję za pełną w tym sensie, że zawiera ona eksperymenty numeryczne, pomiary weryfikujące rozważania teoretyczne, jak i propozycję stanowiska pomiarowego. Istotne jest także opracowanie protokołu przeprowadzania pomiarów umożliwiającego zbieranie odpowiedniej, z punktu widzenia wartości i wiarygodności analiz, ilości danych.

Jest jednak kilka problemów, o których wyjaśnienie proszę Doktoranta podczas publicznej obrony:

1. Proszę o zinterpretowanie wyników przedstawionych na jednym z rysunków 5.3 lub 5.4.
2. Proszę o interpretację wyniku przedstawionego na rysunku 5.5. przy założeniu, że impuls stymulujący ma postać z rys. 4.10.
3. Podobnie, proszę o interpretację wyniku przedstawionego na rysunku 5.21 przy podobnym założeniu.
4. Jakie warunki musi spełniać rozkład potencjału aby stymulacja była skuteczna.

Podsumowując, rozprawę doktorską mgr inż. Tomasza Wojciecha Moszkowskiego zaliczam do dyscypliny Biocybernetyka i Inżynieria Biomedyczna i stwierdzam, że spełnia wymagania, stawiane przez Ustawę z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2003 Nr 65 poz. 595 z późniejszymi zmianami), z wyraźnym nadmiarem. Uważam, że jej wartość podnosi także fakt, że część wyników została opublikowana w uznanym czasopiśmie. Ewentualny wniosek o wyróżnienie podejmę i przedstawię na podstawie przebiegu obrony.

Biorąc pod uwagę powyższe stwierdzenia wnioskuję o dopuszczenie rozprawy do publicznej obrony.



